

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Король Н.І., к.х.н., викл.; **Головко-Камошенкова О.М.**, к.х.н., ст.н.с.;
Сливка М.В., к.х.н., доц.; **Паллаг О.В.**, асист.; **Бойко Н.В.**, д.б.н., проф.;
Лендел В.Г., д.х.н., проф.

СИНТЕЗ ТА БІОАКТИВНІСТЬ 5,5'-БУТАН-БІС-4-ЗАМІЩЕНИХ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород,
 вул. Підгірна, 46; e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

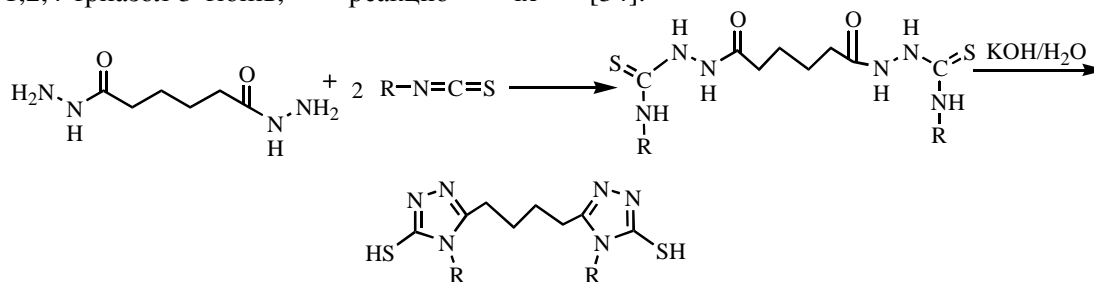
Система 1,2,4-триазолу володіє рядом цінних фармакологічних властивостей і застосовується у медицині, сільському господарстві, фотосправі [1-25]. Співробітники кафедри органічної хімії ДВНЗ «УжНУ» активно займаються синтезом конденсованих та функціональних похідних триазольного ядра, теоретичним вивченням особливостей перебігу реакції, а також оцінкою цінних властивостей одержаних сполук [26-29].

Водночас, відомості про похідні біс-триазолу є обмеженими. Зокрема відомий метод синтезу основ Манніха – похідних 5,5'-бутан-біс-1,2,4-триазол-3-тіонів, деякі з яких проявляють антиоксидантну, антифунгіцидну та антибактеріальну властивості [30]. Інше дослідження було спрямоване на одержання 4-амінозаміщених похідних 5,5'-бутан-біс-1,2,4-триазол-3-тіону, а також їхніх 2-адамантанон-заміщених основ Шиффа, токсичність яких також була вивчена [31]. Описаною є можливість використання сполуки 3,3'-бутан-1,4-дііл)біс[4-аміно-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тіон] як інгібітора корозії [32]. Джерело [33] також характеризує серію 4-амінозаміщених похідних 5,5'-бутан-біс-1,2,4-триазол-3-тіонів, реакцію їх

конденсації з утворенням триазоло-тіадіазолів, деякі із сполук виявили антибактеріальні властивості.

З огляду на недостатню кількість даних стосовно сполук цього класу, брак досліджень щодо впливу замісника у 4 положенні триазольного циклу на біологічні властивості сполук, а також зважаючи на високий фармакологічний потенціал речовин, що містять 1,2,4-триазол – метою даної наукової роботи є одержання та дослідження біологічної дії похідних 5,5'-бутан-біс-1,2,4-триазол-3-тіону із аліфатичними та ароматичним замісниками у положенні 4 триазольного ядра.

Біс-триазоли **1-6** були отримані реакцією дигідразиду адипінової кислоти із відповідними ізотіоціанатами при кип'ятінні протягом 1 години у середовищі етилового спирту. Подальше кількогодінне нагрівання виділених тіосемикарбазидів у водному розчині лугу приводить до отримання цільових біс-триазолів **1-6**. Слід відмітити, що використовувалися комерційно доступні метил-, феніл- та *n*-нітрофеніл ізотіоціанати, а гексил-, гептил- та октил-ізотіоціанати одержали за методикою, описаною в роботі [34].



1-6

R = Ph (1), 4-NO₂C₆H₄ (2), Me (3), C₆H₁₃ (4), C₇H₁₅ (5), C₈H₁₇ (6)

Як видно із результатів, зведених у табл. 1, усі тестовані речовини проявили виражену бактерицидну активність.

З метою вивчення антибактеріальних властивостей синтезованих сполук використовували метод культивування досліджуваних речовин із попередньо відібраними нами мікроорганізмами: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. cloacae*, які були чутливими до дії тестованих

сполук. Кількісні значення антибактеріальних властивостей тестованих речовин виражали у логарифмічній залежності. Для цього початкова концентрація відібраних штамів становила 1.5×10^8 КУО / мл (N_0). Отримані дані були виражені як логарифм кількості збережених бактерій (N_t) до початкової кількості бактерій (N_0) $-\lg(N_t / N_0)$ за певний час культивування (4 год, 14 год і 24 год).

Таблиця 2. Біологічні властивості синтезованих сполук в динаміці

Штами м/о	<i>K. pneumoniae</i>			<i>Pseudomonasaeruginosa</i> ATCC 27853			<i>S. aureus</i> ATCC 25923			<i>E. cloacae</i>		
	24	14	4	24	14	4	24	14	4	24	14	4
1		7.5 ±0.29	5.2 ±0.29			2.5 ±0.38			3.53 ±0.55			4.17 ±0.58
2	6.5 ±0.5	4.17 ±0.5	2.5 ±0.14		6.5 ±0.23	0.5 ±0.29			4.17 ±0.27			4.17 ±0.29
3		4.47 ±0.14	2.47 ±0.29		6.47 ±0.29	0.47 ±0.14			4 ±0.38			5.17 ±0.35
4		4.47 ±0.29	4 ±0.76		5.47 ±0.29	0.47 ±0.29			2 ±0.25	3.34 ±0.3	2.17 ±0.29	2.17 ±0.5
5			2.47 ±0.76			4.47 ±0.29		6.47 ±0.14	4.21 ±0.29	3.17 ±0.25	2.17 ±0.29	2.17 ±0.5
6		5.67 ±0.29	3.56 ±0.78	6.47 ±0.29	6.47 ±0.25	6.37 ±0.3		6.47 ±0.14	5.46 ±0.76	3.17 ±0.25	2.17 ±0.3	2.17 ±0.25

Представлені в табл. 2 результати кількісного визначення антибактеріальних властивостей тестованих сполук **1-6** підтверджують їхню високу біологічну дію, а також простежується закономірність – у випадку штаму *Enterobacter cloacae* найменші значення інгібуючої дії обчислено для сполук **4-6** – речовин із довголанцюговими замісниками у 4 положенні С6-С8, чого не було помічено при застосуванні решти штамів.

Варто підмітити, що синтезовані нами сполуки проявляють інгібуючу дію по відношенню до тестованих штамів мікроорганізмів уже після 4-годинного сумісного культивування, що вказує на їх сильні антибактеріальні властивості. Досліджувані сполуки володіють сильними антибактеріальними властивостями по відношенню саме до клінічних ізолятів, збудників внутрішньо-лікарняних хвороб.

Висновки

Таким чином, в рамках даного дослідження отримано ряд раніше неописаних похідних 5,5'-бутан-біс-1,2,4-триазолів, доведено їхню структуру, вивчено їх біологічну дію на мікроорганізми, визначені деякі кількісні мікробіологічні характеристики одержаних сполук. Висока біологічна активність синтезованих сполук свідчить про перспективність їхньої подальшої функціоналізації та вивчення.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц для ^1H та 100 МГц для ^{13}C . Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30.

Загальна методика синтезу сполук 1-6

До 0.5 моль дигідразиду адипінової кислоти, розчиненої у етиловому спирті (20 мл), додають 1.0 моль відповідного ізоціанату, реакційну суміш кип'ятять протягом 1 години. Осад утвореного тіосемикарбазиду відфільтровують, висушують. Тіосемикарбазид розчиняють у водному розчині гідроксиду калію (еквімолярна кількість), кип'ятять протягом 2 годин, гарячий розчин осаджують еквімолярною кількістю льодяної оцтової кислоти. Розчин відстоюють, фільтрують, промиваючи великою кількістю гарячої води, висушують.

5,5'-бутан-1,4-ділбїс(4-феніл-4H-1,2,4-

триазол-3-тіол 1. Білий кристалічний осад. Вихід 94%, $T_{\text{пл.}}$ 115-117°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.50 (т, J= 8.07 Гц, 6H), 7.33 (д, J= 7.36 Гц, 4H), 2.30 (м, 4H), 1.35 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d₆): δ 167.9, 151.9, 134.6, 129.7, 129.7, 128.6, 25.2, 24.8. Вирахувано, % для C₂₀H₂₀N₆S₂: С, 58.80; Н, 4.93; N, 20.57; S, 15.70. Знайдено, %: С, 58.73; Н, 4.98; N, 20.33; S, 15.96.

5,5'-бутан-1,4-ділбїс(4-(4-нітрофеніл)-4H-

1,2,4-триазол-3-тіол 2. Оранжевий кристалічний осад. Вихід 92%, $T_{\text{пл.}}$ 118-119°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.45 (д, J= 8.46 Гц, 4H), 7.25 (д, J= 8.46 Гц, 4H), 2.30 (м, 4H), 1.35 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d₆): δ 160.4, 152.9, 145.7, 145.3, 117.7, 116.6, 26.0, 24.8. Вирахувано, % для C₂₀H₁₈N₈O₄S₂: С, 48.18; Н, 3.64; N, 22.48; S, 12.86. Знайдено, %: С, 48.35; Н, 3.57; N, 22.52; S, 12.66.

5,5'-бутан-1,4-ділбїс(4-метил-4H-1,2,4-

триазол-3-тіол 3. Білий кристалічний осад. Вихід 95%, $T_{\text{пл.}}$ 107-108°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2.63 (м, 4H), 1.68 (м, 4H), 1.65 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d₆): δ 166.9, 152.5, 30.1, 25.2, 24.8. Вирахувано, % для C₁₀H₁₆N₆S₂: С, 42.23; Н, 5.67; N, 29.55; S, 22.55. Знайдено, %: С, 42.35; Н, 5.59; N, 29.61; S, 22.45.

5,5'-бутан-1,4-ділбїс(4-гексил-4H-1,2,4-

триазол-3-тіол 4. Білий аморфний осад. Вихід 87%, $T_{\text{пл.}}$ 140-141°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2.41 (м, 4H), 2.13 (т, J= 6.6 Гц, 4H), 1.53 (м, 4H), 1.48 (м, 4H), 1.25 (м, 12H), 0.86 (т, J= 7.0 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d₆): δ 161.7, 152.2, 44.1, 33.6, 31.5, 29.1, 26.3, 24.8, 23.6, 22.5, 14.4. Вирахувано, % для C₂₀H₃₆N₆S₂: С, 56.56; Н, 8.54; N, 19.79; S, 15.10. Знайдено, %: С, 56.62; Н, 8.47; N, 19.67; S, 15.24.

5,5'-бутан-1,4-ділбїс(4-гептил-4H-1,2,4-

триазол-3-тіол 5. Білий аморфний осад. Вихід 89%, $T_{\text{пл.}}$ 147-148°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2.69 (м, 4H), 1.77 (м, 4H), 1.59 (м, 8H), 1.25 (м, 16H), 0.85 (т, J= 6.8 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d₆): δ 166.5, 152.0, 43.5, 32.2, 30.0, 28.6, 26.5, 25.7, 24.7, 22.4, 14.3. Вирахувано, % для C₂₂H₄₀N₆S₂: С, 58.37; Н, 8.91; N, 18.56; S, 14.17. Знайдено, %: С, 58.33; Н, 8.88; N, 18.60; S, 14.19.

5,5'-бутан-1,4-ділбїс(4-октил-4H-1,2,4-

триазол-3-тіол 6. Білий аморфний осад. Вихід 90%, $T_{\text{пл.}}$ 146-147°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2.38 (м, 4H), 2.11 (м, 4H), 1.52 (м, 4H), 1.48 (м, 4H), 1.24 (м, 20H), 0.85 (т, J= 7.0 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (DMSO-d₆): δ 161.8, 152.2, 44.1, 33.6, 31.7, 29.1, 26.7, 25.1, 24.7, 23.6, 22.6, 14.4. Вирахувано, % для C₂₄H₄₄N₆S₂: С, 59.96; Н, 9.22; N, 17.48; S, 13.34. Знайдено, %: С, 60.02; Н, 9.19; N, 17.53; S, 13.26.

Список використаних джерел

1. Naif O. Synthesis of new benzoxadiazole compounds derived from ethyl-4- (7- nitro-2,1,3- benzoxadiazole -4-yl) amino benzoate. *Journal of Al-Nahrain University*. 2012, 15(1), 1-12. Doi: 10.22401/JNUS.15.1.01.
2. Zainab A.K. Al-Messri. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles derived from 2-mercapto-benzimidazole. *Um-Salama Science Journal*. 2009, 6(1), 200-208. Doi: 10.21123/bsj.6.1.200-208.
3. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M. Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *Eur. J. Chem*. 2010, 1(1), 33-36. Doi: 10.5155/eurjchem.1.1.33-36.5.
4. Al-Azzawi A., Hammud K. Synthesis and characterization of some new 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives based on 3,4,5,6 tetrachlorophthalimide. *Iraqi J. Sci*. 2013, 54(4), 782-788.
5. Yahya A., Mohammad A. Synthesis of some fused heterocyclic compounds from α -bromo tetralone and indanone. *Rafidain Journal of Science*. 2010, 21(4), 39-48. Doi: 10.33899/rjs.2010.36837.
6. Mohammed S., Ahmed B. Improved synthesis of 3-(α , α -diphenyl α -hydroxymethyl)- 4-amino 1,2,4-triazoline-5-thione and facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *Rafidain Journal of Science*. 2010, 20(4), 11-16. Doi: 10.33899/rjs.2009.39880.
7. Küçükgülzel S.G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem*. 2015, 97, 830-870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.

8. US8481252B2. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama, S. Application US12/626,696 from 29.11.2009.
9. Sjostedt G., Gringas L. 3-Amino-1H-1,2,4-Triazole. *Organic Syntheses*. 1946, 26, 11. Doi:10.15227/orgsyn.026.0011.
10. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Otsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma, N. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 1998, 8(14), 1819–1824. Doi:10.1016/S0960-894X(98)00316-3.
11. Oakley K. In-vitro activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 1998, 42(1), 91–94. Doi:10.1093/jac/42.1.91.
12. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol*. 1998, 36(1), 198–202. Doi: 10.1023/A:1010954803886.
13. Hirai K., Sugimoto H., Ishiba T., Fujishita T., Tsukinoki Y., Hirose, K. Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzophenone derivatives. *J. Org. Chem*. 1982, 19(6), 1363–1369. Doi:10.1002/jhet.5570190621.
14. Witkowski J., Robins R., Sidwell R., Simon, L. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J. Med. Chem*. 1972, 15(11), 1150–1154. Doi: 10.1021/jm00281a014.
15. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990, 37(6), 1021–1027. Doi: 10.1016/0960-0760(90)90460-3.
16. Flourde P., Dyrhoff M., Dukes, M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res*. 1994, 30(1), 103–111. Doi: 10.1007/BF00682745.
17. Wouters W., De Coster R., Krekels M., Van Dun J., Beerens D., Haelterman C., Raeymaekers A., Freyne E., Van Gelder J., Venet M., Janssen P. R76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem*. 1989, 32(6), 781–788. Doi: 10.1016/0022-4731(89)90453-6.
18. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem*. 2013, 60, 128–134. Doi:10.1016/j.ejmech.2012.11.040.
19. Küçükgülzel İ., Tatar E., Küçükgülzel Ş., Rollas S., De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem*. 2008, 43(2), 381–392. Doi:10.1016/j.ejmech.2007.04.010.
20. Küçükgülzel İ., Rollas S., Çevikbaş A. Synthesis and characterization of certain thiourea derivatives starting from 1,2,4-triazoline-3-thiones as potential antibacterial and antifungal agents. *Drug Metab Pers Ther*. 1995, 12(2), 151–160. Doi: 10.1515/DMDI.1995.12.2.151.
21. Küçükgülzel İ., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/S0960-894X(01)00283-9.
22. Küçükgülzel İ., Güniz Küçükgülzel Ş., Rollas S., Ötük-Saniş G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T., Stables J. Synthesis of some 3-(Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmacology*. 2004, 59(11), 893–901. Doi: 10.1016/j.farmac.2004.07.005.
23. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem*. 2013, 63, 854–868. Doi:10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
24. Korol N., Slivka M., Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem Heterocycl Comp*. 2017, 53(8), 852–854. Doi:10.1007/s10593-017-2136-3.
25. Fizer M., Slivka M., Mariychuk R., Fizer O., Korol N., Kryvoviaz A., Lendel V. Theoretical estimation of toxicity of new condensed heterocyclic cationic surfactants. *ICTEP 2019 - International Council of Environmental Engineering Education, High Tatras, Slovakia*. 2019, P. 87–90. Doi: 10.1109/ICTEP48662.2019.8968972.
26. Slivka M., Korol N., Rusyn I., Lendel V. Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-[(2-alken-1-yl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocycl. Commun*. 2015, 21(6), 397–401. Doi:10.1515/hc-2015-0158.
27. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun*. 2017, 23(2), 109–113. Doi:10.1515/hc-2016-0233.
28. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies.

- Heterocycl. Commun.* 2018, 24(4), 197–203. Doi:10.1515/hc-2018-0048.
29. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl)thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazinium systems: experimental and theoretical evolution. *Monatsh. Chem.* 2020, 151(2), 191–198. Doi:10.1007/s00706-019-02545-w.
30. Koparir M. Synthesis and Biological Activities of Some New Mannich Bases of 5,5'-Butane-1,4-diylbis[4-ethyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones]. *Chem Sci Trans.* 2013, 2, 701–710. Doi: 10.7598/cst2013.446.
31. Mohammad Al-A., RabiulIslam M. Synthesis of some bis-triazole derivatives as probes for cytotoxicity study. *Bangladesh J Pharmacol.* 2006, 1(1), 21–26. Doi: 10.3329/bjp.v1i1.483.
32. John S., Joseph A. Electroanalytical and Theoretical Investigations of the Corrosion Inhibition Behavior of Bis-1,2,4-Triazole Precursors EBATT and BBATT on Mild Steel in 0.1 N HNO₃. *Ind Eng Chem Res.* 2012, 51, 16633–16642. Doi: 10.1021/ie301963a.
33. Shivarama Hollaa B., Gonsalvesa R., Shenoy S. Studies on some N-bridged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl] alkanes. *Farmaco.* 1998, 53, 574–578. Doi:10.1016/s0014-827x(98)00068-8.
34. Tamotsu Y., Susumu S., Kenji A., Kiyoshi H. One-pot synthesis of isothiocyanates from primary amines synthesis using cyanamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1992, 24(3), 346–349. Doi:10.1080/00304949209355899.
35. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Москва: Медицина, 1982. С. 264.

Стаття надійшла до редакції: 03.02.2020.

SYNTHESIS AND BIOACTIVITY OF 5,5'-BUTANE-BIS-4-SUBSTITUTED-4*H*-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS)

Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Pallah O., Boyko N., Lendel V.

Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

Derivatives of 1,2,4-triazole have a number of valuable pharmacological properties and are used in medicine, agriculture, photography. At the same time, information on bis-triazole derivatives is limited. In particular, there is a known method of synthesis of Mannich bases - derivatives of 5,5'-butane-bis-1,2,4-triazole-3-thions, some of which exhibit antioxidant, antifungal and antibacterial properties. Another study was aimed at obtaining 4-amino-substituted derivatives of 5,5'-butane-bis-1,2,4-triazole-3-thione, as well as their 2-adamantanone-substituted Schiff bases, the toxicity of which was also studied. The possibility of using the compound 3,3'-butane-1,4-diyl bis [4-amino-1*H*-1,2,4-triazole-5-(4*H*)-thione] as a corrosion inhibitor is described. The source also characterizes a series of 4-amino-substituted derivatives of 5,5'-butane-bis-1,2,4-triazole-3-thions, their condensation reaction with the formation of triazolothiadiazoles, some of the compounds showed antibacterial properties.

Due to the lack of data on compounds of this class, the lack of research on the effect of substituent in position 4 of the triazole cycle on the biological properties of compounds, as well as due to the high pharmacological potential of substances containing 1,2,4-triazole - the aim of this research is obtaining and studying the biological action of 5,5'-butane-bis-1,2,4-triazole-3-thione derivatives with aliphatic and aromatic substituents in position 4 of the triazole nucleus.

In this study, a number of derivatives of 5,5'-butane-bis-1,2,4-triazoles with methyl, phenyl, *p*-nitrophenyl, hexyl, heptyl and octyl substituents in the fourth position of the triazole nucleus were obtained, their structure was proved by NMR spectroscopy and elemental analysis, the study of biological action on microorganisms selected from collection test strains and clinical isolates, the study of quantitative microbiological characteristics by culturing the obtained compounds with pre-

selected microorganisms. The high biological action of newly synthesized compounds indicates the prospects for their further functionalization and study.

Keywords: bis-1,2,4-triazoles; isothiocyanates, acid hydrazides; condensation; biological activity.

References

1. Naif O. Synthesis of new benzoxadiazole compounds derived from ethyl-4-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole-4-yl) amino benzoate. *Journal of Al-Nahrain University*. 2012, 15(1), 1–12. Doi: 10.22401/JNUS.15.1.01.
2. Zainab A.K. Al-Messri. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles derived from 2-mercaptobenzimidazole. *Um-Salama Science Journal*. 2009, 6(1), 200–208. Doi: 10.21123/bsj.6.1.200-208.
3. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M. Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *Eur. J. Chem.* 2010, 1(1), 33–36. Doi: 10.5155/eurjchem.1.1.33-36.5.
4. Al-Azzawi A., Hammud K. Synthesis and characterization of some new 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives based on 3,4,5,6-tetrachlorophthalimide. *Iraqi J. Sci.* 2013, 54(4), 782–788.
5. Yahya A., Mohammad A. Synthesis of some fused heterocyclic compounds from α -bromo tetralone and indanone. *Rafidain Journal of Science*. 2010, 21(4), 39–48. Doi: 10.33899/rjs.2010.36837.
6. Mohammed S., Ahmed B. Improved synthesis of 3-(α , α -diphenyl α -hydroxymethyl)-4-amino-1,2,4-triazoline-5-thione and facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles. *Rafidain Journal of Science*. 2010, 20(4), 11–16. Doi: 10.33899/rjs.2009.39880.
7. Küçükgülzel S.G., Çıklı-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem*. 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
8. US8481252B2. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama, S. Application US12/626,696 from 29.11.2009.
9. Sjostedt G., Gringas L. 3-Amino-1H-1,2,4-Triazole. *Organic Syntheses*. 1946, 26, 11. Doi:10.15227/orgsyn.026.0011.
10. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Ohtsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma, N. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 1998, 8(14), 1819–1824. Doi:10.1016/S0960-894X(98)00316-3.
11. Oakley K. In-vitro activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 1998, 42(1), 91–94. Doi:10.1093/jac/42.1.91.
12. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol*. 1998, 36(1), 198–202. Doi: 10.1023/A:1010954803886.
13. Hirai K., Sugimoto H., Ishiba T., Fujishita T., Tsukinoki Y., Hirose, K. Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzophenone derivatives. *J. Org. Chem.* 1982, 19(6), 1363–1369. Doi:10.1002/jhet.5570190621.
14. Witkowski J., Robins R., Sidwell R., Simon, L. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J. Med. Chem.* 1972, 15(11), 1150–1154. Doi: 10.1021/jm00281a014.
15. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990, 37(6), 1021–1027. Doi: 10.1016/0960-0760(90)90460-3.
16. Plourde P., Dyrhoff M., Dukes, M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res*. 1994, 30(1), 103–111. Doi: 10.1007/BF00682745.
17. Wouters W., De Coster R., Krekels M., Van Dun J., Beerens D., Haelterman C., Raeymaekers A., Freyne E., Van Gelder J., Venet M., Janssen P. R76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem*. 1989, 32(6), 781–788. Doi: 10.1016/0022-4731(89)90453-6.
18. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem*. 2013, 60, 128–134. Doi:10.1016/j.ejmech.2012.11.040.
19. Küçükgülzel İ., Tatar E., Küçükgülzel Ş., Rollas S., De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(2), 381–392. Doi:10.1016/j.ejmech.2007.04.010.
20. Küçükgülzel İ., Rollas S., Çevikbaş A. Synthesis and characterization of certain thiourea derivatives starting from 1,2,4-triazoline-3-thiones as potential antibacterial and antifungal agents. *Drug Metab Pers Ther*. 1995, 12(2), 151–160. Doi: 10.1515/DMDI.1995.12.2.151.

21. Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/S0960-894X(01)00283-9.
22. Küçükgülzel İ., Güniz Küçükgülzel Ş., Rollas S., Ötük-Sarış G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T., Stables J. Synthesis of some 3-(Arylkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco.* 2004, 59(11), 893–901. Doi: 10.1016/j.farmac.2004.07.005.
23. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi:10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
24. Korol N., Slivka M., Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem Heterocycl Comp.* 2017, 53(8), 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
25. Fizer M., Slivka M., Mariychuk R., Fizer O., Korol N., Kryvoviaz A., Lendel V. Theoretical estimation of toxicity of new condensed heterocyclic cationic surfactants. *ICTEP 2019 - International Council of Environmental Engineering Education, High Tatras, Slovakia.* 2019, P. 87–90. Doi: 10.1109/ICTEP48662.2019.8968972.
26. Slivka M., Korol N., Rusyn I., Lendel V. Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-[(2-alken-1-yl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocycl. Commun.* 2015, 21(6), 397–401. Doi:10.1515/hc-2015-0158.
27. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23(2), 109–113. Doi:10.1515/hc-2016-0233.
28. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Commun.* 2018, 24(4), 197–203. Doi:10.1515/hc-2018-0048.
29. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl)thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into triazolo[5,1-b][1,3]thiazinium systems: experimental and theoretical evolution. *Monatsh. Chem.* 2020, 151(2), 191–198. Doi:10.1007/s00706-019-02545-w.
30. Koparir M. Synthesis and Biological Activities of Some New Mannich Bases of 5,5-Butane-1,4-diylbis[4-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Chem Sci Trans.* 2013, 2, 701–710. Doi: 10.7598/cst2013.446.
31. Mohammad Al-A., RabiulIslam M. Synthesis of some bis-triazole derivatives as probes for cytotoxicity study. *Bangladesh J Pharmacol.* 2006, 1(1), 21–26. Doi: 10.3329/bjp.v1i1.483.
32. John S., Joseph A. Electroanalytical and Theoretical Investigations of the Corrosion Inhibition Behavior of Bis-1,2,4-Triazole Precursors EBATT and BBATT on Mild Steel in 0.1 N HNO₃. *Ind Eng Chem Res.* 2012, 51, 16633–16642. Doi: 10.1021/ie301963a.
33. Shivarama Hollaa B., Gonsalvesa R., Shenoy S. Studies on some N-bridged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl] alkanes. *Farmaco.* 1998, 53, 574–578. Doi:10.1016/S0014-827X(98)00068-8.
34. Tamotsu Y., Susumu S., Kenji A., Kiyoshi H. One-pot synthesis of isothiocyanates from primary amines synthesis using cyanamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1992, 24(3), 346–349. Doi:10.1080/00304949209355899.
35. Birger M.O. Spravochnik po mikrobiologicheskim i virusologicheskim metodam issledovaniya. Moskva: *Meditcina*, 1982. S. 264 (in Russ.).